

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 1999年 9月13日  
Date of Application:

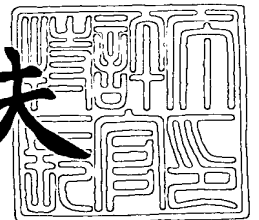
出願番号 平成11年特許願第259057号  
Application Number:  
[ST. 10/C]: [JP 1999-259057]

出願人 高井 良尋  
Applicant(s): 井戸 達雄  
ポーラ化成工業株式会社

2003年 9月 3日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今井 康夫



出証番号 出証特2003-3071987

【書類名】 特許願

【整理番号】 P03871109

【提出日】 平成11年 9月13日

【あて先】 特許庁長官殿

【発明者】

    【住所又は居所】 宮城県仙台市泉区虹の丘 3 - 2 - 1 4

    【氏名】 高井 良尋

【発明者】

    【住所又は居所】 宮城県仙台市青葉区みやぎ台 3 - 9 - 1 4

    【氏名】 井戸 達雄

【発明者】

    【住所又は居所】 神奈川県横浜市神奈川区高島台 2 7 番地 1 ポーラ化成  
工業株式会社横浜研究所内

    【氏名】 辻谷 典彦

【特許出願人】

    【識別番号】 399047404

    【氏名又は名称】 高井 良尋

【特許出願人】

    【識別番号】 399047415

    【氏名又は名称】 井戸 達雄

【特許出願人】

    【識別番号】 000113470

    【氏名又は名称】 ポーラ化成工業株式会社

【代理人】

    【識別番号】 100068700

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 有賀 三幸

【選任した代理人】

【識別番号】 100077562

【弁理士】

【氏名又は名称】 高野 登志雄

【選任した代理人】

【識別番号】 100096736

【弁理士】

【氏名又は名称】 中嶋 俊夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100101317

【弁理士】

【氏名又は名称】 的場 ひろみ

【選任した代理人】

【識別番号】 100106909

【弁理士】

【氏名又は名称】 棚井 澄雄

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 011752

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

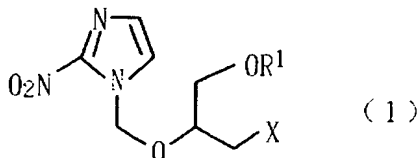
【書類名】 明細書

【発明の名称】 画像診断薬

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記の一般式（1）

【化 1】



〔式中、R<sup>1</sup>は水素原子又は炭素数 1 ～ 4 のアルカノイル基を示し、X はフッ素原子又はその同位体を示す。〕

で表されるニトロイミダゾール誘導体を有効成分とする画像診断薬。

【請求項 2】 虚血部位をイメージングするためのものである請求項 1 記載の画像診断薬。

【請求項 3】 X が、[1 8 - F] である請求項 1 又は 2 記載の画像診断薬。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【発明の属する技術分野】

本発明は、虚血部位のイメージングに有用な画像診断薬に関する。

【0 0 0 2】

【従来技術】

近年、食生活が欧米化してきたことに伴い、日本に於いても高脂血症、狭心症及び心筋梗塞等の循環器に関する疾患の罹患者が急増している。斯かる疾患は、生体の栄養供給器官である心臓又は血管を損傷し、その経緯如何によっては生命の危険にも繋がるものであるため、その疾病部位を早期に特定し的確な処置を施すことが必要である。

また、虚血性疾患では、虚血部位に於いて活性酸素等により周辺組織が破壊されることから、血管狭窄部位や心臓弁障害の有無を見出すのみならず、血流量の

不足によって生じる虚血部位を特定することが重要である。言い換えれば、このような虚血部位に生じる組織損傷は、血管の狭窄部位や心臓の機能不全と同程度に生命を脅かしているといえる。

### 【0003】

近年、循環器系疾患の診断と疾患部位の特定に関しては、血管造影、心電図、負荷心電図、24時間モニタリング等の手法によって、かなり確実に診断・特定できるようになってきているが、斯かる手法を用いても虚血部位又は組織を直接的に把握することはできず、虚血によって生じた損傷を、バイオプシー等によって確かめる以外に方法はなく、簡易且つ確実に虚血部位を鑑別できる手段が望まれていた。

### 【0004】

#### 【発明が解決しようとする課題】

本発明は、循環器系疾患に伴って生じる、循環器の虚血部位を非侵襲的に鑑別する手段を提供することを目的とする。

### 【0005】

#### 【課題を解決するための手段】

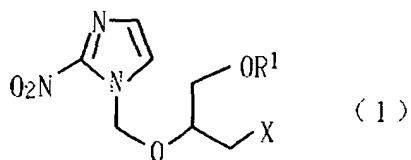
本発明者らは、斯かる実状に鑑み、鋭意研究した結果、特定のニトロイミダゾール誘導体が、循環器の虚血部位に選択的に配向し、これを画像診断における造影剤として用いれば虚血部位のイメージングができることを見出し、本発明を完成するに至った。

### 【0006】

すなわち本発明は、下記の一般式(1)

### 【0007】

#### 【化2】



### 【0008】

〔式中、 $R^1$ は水素原子又は炭素数 1 ～ 4 のアルカノイル基を示し、X はフッ素原子又はその同位体を示す。〕

で表されるニトロイミダゾール誘導体を有効成分とする画像診断薬を提供するものである。

#### 【 0 0 0 9 】

##### 【発明の実施の形態】

本発明の一般式 ( 1 ) で表されるニトロイミダゾール誘導体は新規化合物であり、式中、X で示されるフッ素原子又はその同位体とは、フッ素原子の安定同位体  $[19-F]$  又は放射性同位体  $[18-F]$  を意味する。放射性同位体  $[18-F]$  であれば、陽電子放射断層法 ( PET ) を利用して体内における本発明誘導体の存在位置を可視化することができ、非放射性の安定同位体  $[19-F]$  であれば、MRI 等で可視化することができる。また、フッ素原子が全て放射性同位体でなくとも、放射性同位体を有する化合物の希釈剤としてイメージングにおいて重要な役割を果たすものである。

#### 【 0 0 1 0 】

$R^1$  で示される炭素数 1 ～ 4 のアルカノイル基としては、例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基等が挙げられ、特にアセチル基が好ましい。

本発明においては、イメージングをコントロールできる点で、 $R^1$  が水素原子であるものが特に好ましい。

#### 【 0 0 1 1 】

本発明のニトロイミダゾール誘導体のうち特に好適なものとして、1 - [ 2 - フルオロ (  $[18-F]$  又は  $[19-F]$  ) - 1 - ( ヒドロキシメチル ) エトキシ ] メチル - 2 - ニトロイミダゾール、1 - [ 1 - アセトキシメチル - 2 - フルオロ (  $[18-F]$  又は  $[19-F]$  ) エトキシ ] メチル - 2 - ニトロイミダゾール等が挙げられる。

#### 【 0 0 1 2 】

本発明の式 ( 1 ) で示される化合物には、不整炭素原子が存在することからこれに由来する立体異性体が存在するが、本発明はこれらの何れをも包含するもの

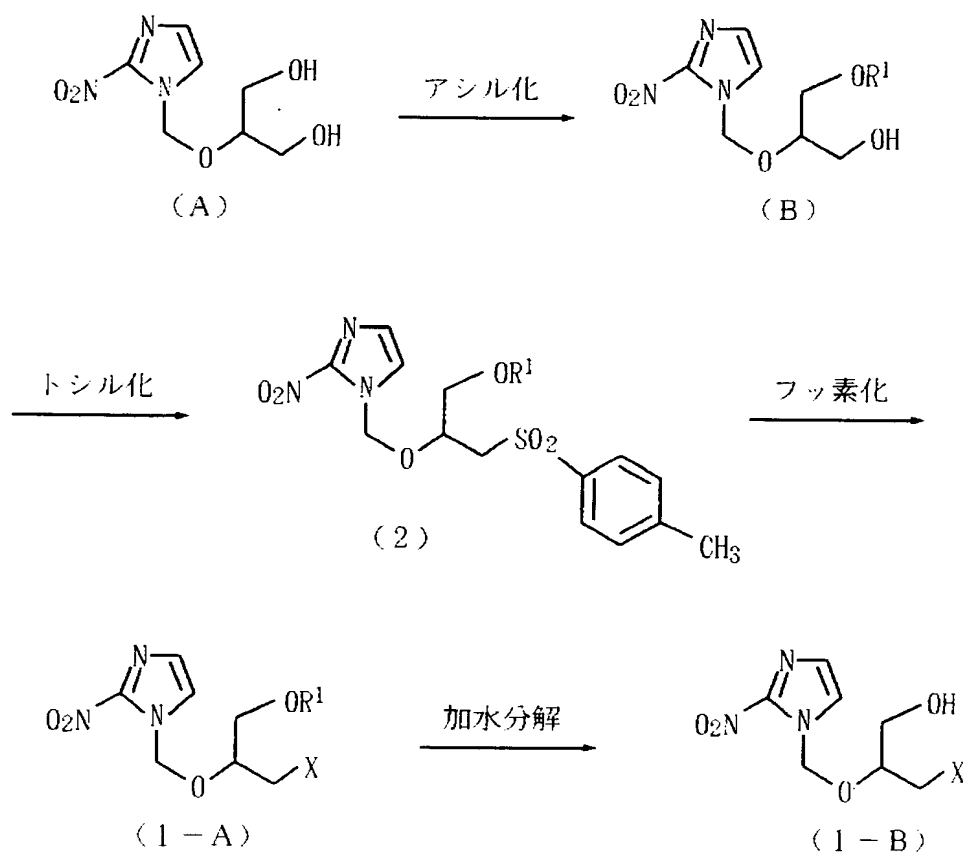
であり、該立体異性体を単独で使用しても混合使用してもよい。

【0013】

本発明のニトロイミダゾール誘導体（1）は、例えば下記の工程により製造することができる。

【0014】

【化3】



【0015】

[式中、R<sup>1</sup>及びXは前記と同じものを示す。]

【0016】

即ち、ヒドロキシ体（A）をアシル化してエステル体（B）とし、これをトシル化して新規中間体であるトシル体（2）を得、これをフッ素化することにより、R<sup>1</sup>がアルカノイル基である本発明のニトロイミダゾール誘導体（1-A）が

得られる。これを所望により加水分解反応に付せば $R^1$ が水素原子である本発明のニトロイミダゾール誘導体(1-B)が得られる。

#### 【0017】

アシル化は、通常のアシル化反応によって行うことができ、例えば酸ハライドと、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等の無機塩基若しくはピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ピコリン、N, N-ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン、ジメチルアミン、トリエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデセン(DBU)等の有機塩基若しくはジブチルチンオキサイド等の有機金属化合物の存在下又は非存在下、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、クロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン等のエーテル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒又は酢酸エチル等の溶媒中、 $-30 \sim 100^{\circ}\text{C}$ で、1～5時間反応させること等により行なうことができる。

#### 【0018】

トシル化は、常法に従って行えばよく、例えばトリエチルアミン等の塩基存在下、塩化メチレン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ピリジン等の有機溶媒中、原料化合物1モルに対して2～3モルのハロゲン化トシル(例えば、塩化トシル等)を用い、 $0 \sim 100^{\circ}\text{C}$ で1～5時間反応させることにより行うことができる。

#### 【0019】

フッ素化反応は、不活性溶媒中クラウンエーテル等を触媒として、フッ化ナトリウム、フッ化カリウム若しくはフッ化セシウム等のアルカリ金属フルオライド、又はテトラブチルアンモニウムフルオライド等の4級アンモニウムフルオライド等のフッ素化剤を用いることにより行うことができる。不活性溶媒としてはハロゲン系溶媒、エーテル系溶媒、炭化水素系溶媒、極性溶媒、又はこれらの混合溶媒が好ましい。反応は、通常、 $70 \sim 130^{\circ}\text{C}$ 程度であり、DMFを溶媒にした場合は $100 \sim 120^{\circ}\text{C}$ が好ましい。

**【 0 0 2 0 】**

フッ素化剤として  $[18-F]$  フルオライド（例えば  $[18-F]$  カリウム等）を用いる場合の反応は、触媒として相間移動触媒であるクリプトフィックス 2 . 2 . 2 等を用いて行うことが好ましい。尚、 $[18-F]$  フルオライド源は、 $^{18}O$  濃縮水をターゲットとし、 $^{18}O$  (P. n. ) で得られた  $^{18}F$  水溶液を陰イオン交換樹脂でトラップし、炭酸カリウム水溶液で溶出することにより得ることができる。

**【 0 0 2 1 】**

加水分解反応は、例えば、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等の無機塩基の存在下、水、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン等のエーテル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類の溶媒中、 $0^{\circ}C \sim 100^{\circ}C$  で、1 ~ 5 分間反応させることにより行なうことができる。

**【 0 0 2 2 】**

かくして得られた、本発明のニトロイミダゾール誘導体 (1) は、後記試験例で示されるように、生体に投与することにより、虚血部位を識別し速やかにこれに配向することから、画像診断における造影剤として有用であり、MRI 等の画像診断装置を用いることにより虚血部位の存在位置とその程度を測定することができる。

**【 0 0 2 3 】**

本発明のニトロイミダゾール誘導体 (1) は、薬学的に許容される添加物と混合することにより画像診断薬とすることができるが、斯かる添加物としては、薬学的に許容される等張剤、乳化・分散剤、賦形剤、結合剤、被覆剤、安定剤、マンニトール等の糖類やアミノ酸等の凍結乾燥助剤等が挙げられる。

**【 0 0 2 4 】**

本発明の画像診断薬は、経口投与又は静脈注射等の一般的に用いられる非経口投与手段により投与することができる。特に、本発明のニトロイミダゾール誘導体 (1) において、 $R^1$  が水素原子であるものは、これ自身が水溶性を有してお

り、しかも虚血を起こしている平滑筋細胞に配向・貯留しやすい性質を有しているため、このまま注射剤等の剤形で投与することができる。また、R<sup>1</sup>がアルカノイル基であるものは、生体内でアルカノイル基が容易に脱アルカノイル化されることから、プロドラッグとして、腸溶製剤などで経口的に投与することができる。

また、投与は放射線撮影又はMRI実施の2～3時間程度前に行うのが好ましい。

#### 【0025】

本発明の画像診断薬の投与量は、患者の体重、年齢、性別及びイメージング装置等の諸条件を考慮して決定されるが、このうちMRIに使用される場合0.1～10g/人が好ましく、PETに使用される場合は少なくとも0.01%程度がフッ素の放射性同位元素で置換されていることが好ましいが、1ng～1μg程度で検知可能であるため、更に少ない投与量でも構わない。

#### 【0026】

##### 【実施例】

以下に実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明する。

#### 【0027】

##### 参考例1

1-[1-アセトキシメチル-2-(ヒドロキシ)エトキシ]メチル-2-ニトロイミダゾールの合成

2-ニトロイミダゾールをアセトニトリル中へキサメチルジシラザンでトリメチルシリル化し、これと2-アセトキシメトキシ-1,3-ジアセトキシプロパンと塩化第二スズを触媒に縮合させ、このものをメタノール性アンモニアで脱保護し、1-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エトキシ]メチル-2-ニトロイミダゾールを得た。得られた1-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エトキシ]メチル-2-ニトロイミダゾール0.5gを4オングストロームのモレキュラーシーブの存在下、0.6gのジブチルチンオキサイドとともに乾燥トルエンを加え2時間還流した。溶媒を減圧除去し、乾燥塩化メチレン16mlと乾燥テトラヒドロフラン4mlを加え、0℃に冷却し、アセチルクロ

ライド 171 mg を 30 分攪拌した。これに pH 7.1 の燐酸ナトリウム緩衝液 10 ml を加え、濾過し、濾過残渣をクロロホルム 10 ml で 3 回抽出し、濾液と合わせて分液し、有機相を得た。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させた後、シリカゲルクロマトグラフィーで分画・精製し、標題の 1- [1-アセトキシメチル-2-(ヒドロキシ)エトキシ]メチル-2-ニトロイミダゾール 265 mg を得た。

#### 【0028】

##### 参考例 2

1- [2-(トルエン-4-スルホキシ)-1-(アセトキシメチル)エトキシ]メチル-2-ニトロイミダゾールの合成

1- [1-アセトキシメチル-2-(ヒドロキシ)エトキシ]メチル-2-ニトロイミダゾールを 117 mg 秤とり、これを乾燥ピリジンとともにフラスコ中に入れ、トルエンスルホンクロライド 252 mg を加えて室温で 5 時間攪拌した。酢酸エチル 30 ml を加えて抽出し、30 ml の水で 2 回、分液・水洗した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標題の化合物 1 を 90.2 mg 得た。

#### 【0029】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ) :  $\delta$  ppm

1.88 (s, 3H)、2.44 (s, 3H)、3.96~4.11 (m, 4H)、5.68、5.78 (AB パターン;  $J=1.0\text{ Hz}$ 、2H)、7.11 (d,  $J=8.5\text{ Hz}$ 、1H)、7.39 (d,  $J=1.0\text{ Hz}$ 、1H)、7.42 (d,  $J=8.5\text{ Hz}$ 、1H)、7.73 (d,  $J=8.5\text{ Hz}$ 、1H)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ) :  $\delta$  ppm

20.7、21.6、63.1、69.8、75.6、78.5、127.2、128.8、131.1、171.1

マススペクトル: 413 ( $\text{M}^+$ )

#### 【0030】

##### 実施例 1

1- [1-アセトキシメチル-2-フルオロエトキシ]メチル-2-ニトロイ

ミダゾール (化合物 1) の合成

アセトニトリル 10 ml と水 1 ml とを混合し、これをフッ化カリウム 33.8 mg と 18-クラウン-6 を 80 mg 加えた。これを減圧下乾燥させ、乾燥ジメチルホルムアミド 10 ml に溶かした 89.2 mg の化合物 1 を加え、110℃で 8 時間加熱した。酢酸エチル 20 ml を加え水 20 ml で水洗した。水相は酢酸エチル 20 ml で 2 回抽出し、有機相と合わせ、減圧乾固した。これを分取高速クロマトグラフィーで精製し、標題の化合物 2 を 16.2 mg 得た。

## 【0031】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ) :  $\delta$  ppm

1.94 (s, 3H)、3.98~4.14 (m, 3H)、4.38~4.58 (m, 2H)、5.79、5.86 (AB パターン;  $J=1.2\text{ Hz}$ 、2H)、7.13 (d,  $J=1.2\text{ Hz}$ , 1H)、7.51 (d,  $J=1.1\text{ Hz}$ , 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ) :  $\delta$  ppm

20.8、62.9、76.7、78.8、83.6、127.2、128.8、171.3

マススペクトル: 261 ( $\text{M}^+$ )

## 【0032】

## 実施例 2

1-[2-フルオロ-1-(ヒドロキシメチル)エトキシ]メチル-2-ニトロイミダゾール (化合物 2) の合成

実施例 1 で得られた化合物 1 を 18 mg 秤とり、50 V/V% のエタノール水溶液に水酸化ナトリウムを溶かしたもの (0.05 N) 2 ml を加え、40℃で 1.5 分攪拌しイオン交換カラムでナトリウムカチオンを除去し、減圧濃縮し、分取高速クロマトグラフィーで精製し、標題の化合物 3 を 10.3 mg 得た。

## 【0033】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ) :  $\delta$  ppm

3.01 (br, 1H)、3.49~3.53 (m, 2H)、4.32~4.54 (m, 2H)、5.83、5.85 (AB パターン;  $J=10.8\text{ Hz}$ 、2

H)、7.11 (d,  $J=1.1$  Hz, 1H)、7.51 (d,  $J=1.1$  Hz, 1H)

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  ppm

61.1、79.1、79.9、84.1、127.0、128.8

マススペクトル: 220.07 ( $M+1$ )

### 【0034】

#### 実施例 3

1-[2-フルオロ[18-F]-1-(ヒドロキシメチル)エトキシ]メチル-2-ニトロイミダゾール(化合物3)の合成

触媒を相間移動触媒であるクリプトフィックス 2.2.2 を用い、1-[2-(トルエン-4-スルホキシ)-1-(アセトキシメチル)エトキシ]メチル-2-ニトロイミダゾールを実施例 1, 2 と同様にして K[18-F] (サイクロトロン HW-12 により調整、3.7 GBq) と反応させ、標題の化合物 4 を得た (150 MBq を含む)。高速液体クロマトグラフィーにより、実施例 3 で得られた 1-[2-フルオロ-1-(ヒドロキシメチル)エトキシ]メチル-2-ニトロイミダゾール (化合物 3) と同じ溶出特性を有していることが確認され、化合物 3 のフッ素原子が [18-F] に置換されたものであることを確認した。

### 【0035】

#### 試験例

実施例 3 で得られた化合物 3 を用いて心臓虚血部位のイメージングを行った。

即ち、雄性ドンリュウラットをペントバルビタールにより麻酔し、人工呼吸器により調節呼吸を行った。左側 7、8 番胸骨間で開胸し、心膜を切開し心臓を露出した。冠状動脈の左前下降枝基部を結紮し、虚血した。結紮後 15 分経過した後、化合物 3 を化合物 2 で 150 MBq の放射強度になるように希釈し、静脈内に投与した。投与後 40 分に心臓を摘出し、このものの凍結切片を作製し、これをイメージング・プレートにコンタクトさせ、オートラジオグラフィーを撮影したところ、図 1 に示す結果が得られた。

これによれば、本発明の画像診断薬は、通常この様な結紮により虚血が生じる

とされている、左心室周辺の筋組織部位に比較的高濃度に存在しており、本発明の画像診断薬が的確に虚血部位をイメージングしていることが判明した。

**【 0 0 3 6 】**

**【発明の効果】**

本発明の画像診断薬を用いることにより、循環器系疾患に伴って生じる循環器の虚血部位のイメージングが可能となり、虚血部位の存在位置とその程度を知ることができ虚血部位を非侵襲的に鑑別できることから、適切な治療法の選択に大きく貢献するものである。

**【図面の簡単な説明】**

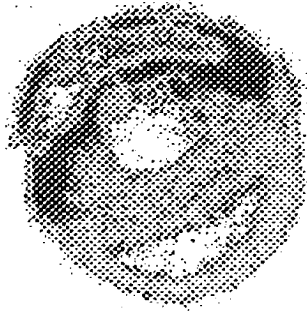
**【図 1】**

本発明の画像診断薬による虚血心臓のオートラジオグラフィーを示す図である

。

【書類名】 図面

【図 1】

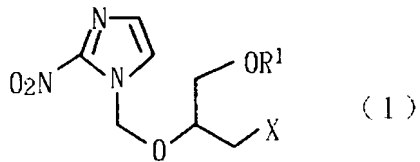


【書類名】 要約書

【要約】

【解決手段】 下記の一般式 (1)

【化 1】



〔式中、R<sup>1</sup>は水素原子又は炭素数 1 ～ 4 のアルカノイル基を示し、X はフッ素原子又はその同位体を示す。〕

で表されるニトロイミダゾール誘導体を有効成分とする画像診断薬。

【効果】 循環器系疾患に伴って生じる虚血部位のイメージングが可能となり、虚血部位の存在位置とその程度を知ることができ虚血部位を非侵襲的に鑑別できることから、適切な治療法の選択に貢献する。

【選択図】 なし

特願平 1 1 - 2 5 9 0 5 7

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 3 9 9 0 4 7 4 0 4 ]

1. 変更年月日

1 9 9 9 年 8 月 2 日

[変更理由]

新規登録

住 所

宮城県仙台市泉区虹の丘 3 - 2 - 1 4

氏 名

高井 良尋

特願平 1 1 - 2 5 9 0 5 7

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 3 9 9 0 4 7 4 1 5 ]

1. 変更年月日

1 9 9 9 年 8 月 2 日

[変更理由]

新規登録

住 所

宮城県仙台市青葉区みやぎ台 3 - 9 - 1 4

氏 名

井戸 達雄

特願平 1 1 - 2 5 9 0 5 7

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 1 1 3 4 7 0 ]

1. 変更年月日

1 9 9 1 年 1 1 月 2 0 日

[変更理由]

住所変更

住 所

静岡県静岡市弥生町 6 番 4 8 号

氏 名

ポーラ化成工業株式会社